

**Die Reduktion von Aryl-
und Alkylsulfonsäureestern
mittels Lithiumaluminiumhydrid**

INAUGURAL-DISSERTATION

**ZUR ERLANGUNG DER
PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE**

**VORGELEGT DER
PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II**

**DER
UNIVERSITÄT ZÜRICH**

**VON
AUGUSTA BOETTCHER
AUS CINCINNATI, OHIO, USA**

BEGUTACHTET VON HERRN PROF. DR. P. KARRER

**ZÜRICH 1954
BRUNNER & BODMER**

**Die Reduktion von Aryl-
und Alkylsulfonsäureestern
mittels Lithiumaluminiumhydrid**

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

AUGUSTA BOETTCHER

AUS CINCINNATI, OHIO, USA

BEGUTACHTET VON HERRN PROF. DR. P. KARRER

ZÜRICH 1954

BRUNNER & BODMER

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Prof. Dr. P. Karrer,
unter dessen Leitung diese Arbeit am chemischen Institut der Universität Zürich entstand, danke ich herzlich für seine Hilfe.



MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

Theoretischer Teil

Einleitung	6
Herstellung	6
Eigenschaften	7
Arbeitsmethodik	8
Reaktionen mit organischen Verbindungen	8
Die Lithiumaluminiumhydridreduktion von Sulfonsäureestern	10
A) Art der Spaltung	10
B) Reaktionsmechanismus	11
C) Stereochemische Betrachtungen	13
D) Verwendung	18
Reduktion von Arylsulfonsäureestern	19
Reduktion von Alkylsulfonsäureestern	22

Experimenteller Teil

I) Synthese der D-Chinovose (D-Glucomethylose) aus 1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-glucose	23
II) Synthese der D-Chinovose (D-Glucomethylose) aus 1,2-Monoaceton-3,5,6-tritosyl-D-glucose	27
III) Synthese der D-Xylomethylose	30
Literaturverzeichnis	33

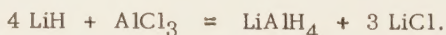
THEORETISCHER TEIL

EINLEITUNG

1947 hat H.I. Schlesinger der Liste der Werkzeuge, die zur Verfügung des organischen Chemikers stehen, ein sehr aktives Reduktionsmittel hinzugefügt, das für Hydrierungszwecke mehr und mehr an Bedeutung gewinnende Lithiumaluminiumhydrid. Obwohl einfache Hydride wie die des Natriums und Calciums schon lange bekannt sind, wurden sie - hauptsächlich wegen ihrer Unlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln - zur Reduktion von organischen Substanzen nicht verwendet. Lithiumaluminiumhydrid ist dagegen in Äther löslich und imstande, polare funktionelle Gruppen selektiv zu reduzieren. Es wird in der präparativen und quantitativ-analytischen organischen Chemie viel gebraucht und hat ausserordentlich zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten. Mehrere organische Verbindungsgruppen können damit reduziert und erfolgreiche Reduktionen mit anorganischen und metallorganischen Körpern können vorgenommen werden. Das Interesse an der Erforschung derartiger komplexer Hydride wird ständig grösser. Es entstanden die Aluminiumhydride von Natrium, Calcium (1) und Magnesium (2), die Borhydride von Uran, Titan, Zirkon, Hafnium und Thorium (3), ferner weitere metallorganische Komplexverbindungen, abgeleitet von Lithiumaluminiumhydrid, Lithiumborhydrid, Lithiumberylliumhydrid, Natriumborhydrid (4, 5, 6). Als Reduktionsmittel für organische Verbindungen können neben Lithiumaluminiumhydrid das Lithiumaluminiumdeuterid, das Natriumborhydrid und Lithiumborhydrid verwendet werden (7, 8). Die letzteren geben Gelegenheit, den Reaktionsmechanismus (9, 10) oder andere theoretisch interessante Fragen (11) zu verfolgen. Die Borhydride sind weniger reaktionsfähig und eignen sich daher für selektive oder partielle Reduktionen. Sie haben aber den Nachteil, dass es manchmal schwierig ist, die Komplexe borfrei zu hydrolysieren.

HERSTELLUNG

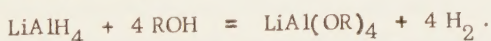
Lithiumaluminiumhydrid wird meistens nach folgendem Schema hergestellt (1, 13, 14):



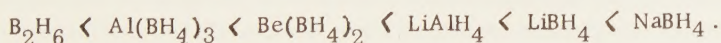
Man vereinigt das fein vermahlene Lithiumhydrid und Aluminiumchlorid in trockenem Aether. Der Niederschlag von Lithiumchlorid wird mit eventuell überschüssigem Lithiumhydrid unter Stickstoff abfiltriert. Die ätherische Lithiumaluminiumhydridlösung kann direkt für Reduktionsreaktionen verwendet werden oder man kann das Hydrid in Pulverform durch Abdestillieren des Aethers (explosionsgefährlich (15)) erhalten. Die Nachteile dieses Verfahrens - das Lithiumhydrid muss in feinstgepulvertem Zustand vorliegen und vor der Umsetzung mit Aluminiumchlorid mit einem nach einer besonderen Methode hergestellten, als Initialzünder dienenden Lithiumaluminiumhydrid vermischt werden, ferner muss Lithiumhydrid im Ueberschuss vorhanden sein - lassen sich mit einem Schlage beseitigen, wenn man das Aluminiumchlorid durch Aluminiumbromid ersetzt (16). Technisch wird Lithiumaluminiumhydrid hergestellt durch die Reaktion von Lithiumoxyd mit Magnesium und Wasserstoff bei hoher Temperatur, gefolgt von der Umsetzung der entstandenen Lithiumhydrid-Magnesiumoxydmischung mit Aluminiumchlorid (17).

EIGENSCHAFTEN

Lithiumaluminiumhydrid ist ein farbloses bis hellgraues Pulver von mikrokristalliner Struktur (18). Seine Zersetzung beginnt bei 120 - 150° C und ist bei 220° C vollständig (1). Die Verbindung ist in Chloroform, Benzol und Petroläther unlöslich, in Aether und verwandten Lösungsmitteln löslich. Bei 25° C lösen sich in 100 g Lösungsmittel folgende Mengen Lithiumaluminiumhydrid: Diäthyläther 25 - 30 g, Tetrahydrofuran 13 g, Dibutyläther 2 g, Dioxan 0,1 g. Das Lithiumaluminiumhydrid wird durch Wasser, hydroxylhaltige Lösungsmittel und alle anderen Arten von Verbindungen mit aktivem Wasserstoff zerstört. Durch ein aktives Wasserstoffatom wird ein Molekül Wasserstoff freigesetzt. Diese Reaktion wird für quantitative gasvolumetrische Bestimmungen des Lithiumaluminiumhydridgehaltes einer Lösung verwendet sowie zur Bestimmung des Wasserstoffgehaltes einer Substanz (19, 20, 21).



Ein Vergleich der weiteren komplexen Hydride, welche für Reduktionsreaktionen verwendet werden, zeigt, dass diese mit zunehmender Polarität stabiler, schwerer in Aether löslich und reaktionsträger werden. In der Reihe der nach ihrer Polarität geordneten Hydride nimmt das Lithiumaluminiumhydrid eine mittlere Stellung ein (18):



ARBEITSMETHODIK

Bei der Ausführung einer Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid wird unter sorgfältigem Ausschluss von Feuchtigkeit gearbeitet. Ein 5 - 50%iger, manchmal grösserer Ueberschuss von Lithiumaluminiumhydrid ist im allgemeinen vorteilhaft. Das Lösungsmittel soll hydroxylfrei und nicht durch Ester, Alkohole usw. verunreinigt sein. Als Lösungsmittel wird gewöhnlich Diäthyläther verwendet. Für Reaktionen, welche höhere Temperaturen erfordern, oder für Substanzen, welche in Aether schwer löslich sind, werden als Lösungsmittel Tetrahydrofuran, Dibutyläther, Dioxan und seltener n-Aethylmorpholin, Diäthylenglykol-Diäthyläther oder Diäthylenglykol-Dibutyläther gebraucht. Die Reaktionstemperatur soll nicht über 100° C steigen, da Lithiumaluminiumhydrid dann anfangen kann sich zu zersetzen. Für Reduktionen von sehr ungesättigten Verbindungen wie Polymeren oder für selektive Reduktionen kühlt man das Reaktionsgemisch bis unter 0° C ab. Schwerlösliche Ausgangssubstanzen werden vielfach durch Verwendung eines Soxhletextraktors oder durch Lösungsmittelgemische in Lösung gebracht.

Die Lösungen der zu reduzierenden Substanzen und des Lithiumaluminiumhydrides werden derart zutropfen gelassen, dass die Mischung gleichmässig siedet. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch gerührt oder unter Rückfluss gekocht bis die Reaktion vollständig abgelaufen ist. Nach Beendigung der Reaktion wird das überschüssige Hydrid und der Komplex vorsichtig unter Kühlung mit Essigester, feuchtem Aether oder kaltem Wasser zerstört. Die weitere Behandlung des Reaktionsgemisches ist von den Eigenschaften - Empfindlichkeit und Löslichkeit - des Reduktionsproduktes abhängig. Der Aluminiumhydroxydniederschlag macht die Aufarbeitung schwieriger. Man kann denselben abnutschen und dann mit einem geeigneten Lösungsmittel auskochen. In manchen Fällen kann das Aluminiumhydroxyd in verdünnter Schwefelsäure oder Natronlauge aufgelöst und diese Lösung mit Aether extrahiert werden.

REAKTIONEN MIT ORGANISCHEN VERBINDUNGEN

Verschiedene Zusammenfassungen der Reaktionen des Lithiumaluminiumhydrides wurden veröffentlicht (18,22-29).

Der Wert dieser Substanz für die organische Chemie besteht darin, dass sie die Möglichkeit bietet, praktisch alle Kohlenstoff-Heteroatombindungen selektiv zu reduzieren, hingegen normalerweise Kohlenstoff-Kohlenstoffdoppelbindungen nicht anzugreifen. Die Reaktionen sind einfach, verlaufen schnell und mit guter Ausbeute. Wie vorher erwähnt, wird das Lithiumaluminiumhydrid durch Verbindungen mit aktivem Wasserstoff, wie Wasser, Alkohole, Amine usw. zersetzt und ist daher auch für Zerewitinoff-Bestimmungen geeignet.

Nachfolgend werden die Reaktionen des Lithiumaluminiumhydrids mit verschiedenen Gruppen organischer Verbindungen kurz besprochen.

Die normalen, unpolaren aliphatischen oder aromatischen Kohlenstoff = Kohlenstoff Doppel- und auch manche Dreifachbindungen werden bei Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid weitgehend geschont. Diese Tatsache wird bei der selektiven Hydrierung von funktionellen Gruppen zur Herstellung verschiedener ungesättigter Verbindungen benutzt. Die Ausnahmen gehören zu den Konjugationstypen Aryl - $\text{CH}=\text{CHX}$ oder Alkyl - $\text{CH}=\text{CX}_2$, wobei X eine stark polare, reduzierbare Gruppe ist.

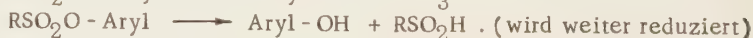
Die Reduktion von Carbonylgruppen - aliphatische und aromatische Aldehyde und Ketone - geht sehr rasch und führt, auch in Fällen sterischer Hinderung, zum entsprechenden primären oder sekundären Alkohol. Zur selektiven Reduktion anderer funktioneller Gruppen müssen die Carbonylgruppen geschützt werden. Dies geschieht durch Bildung von Acetalen, Thioacetalen, Enoläthern oder Thioenoläthern, welche mit Lithiumaluminiumhydrid nicht reagieren. Freie Carbonsäuren werden zu primären Alkoholen reduziert, Dicarbonsäuren liefern Diole. Aminosäuren ergeben glatt Aminoalkohole. Säurechloride und Säureanhydride werden leicht in primäre Alkohole übergeführt. Partielle Reduktion cyclischer Anhydride mit einer berechneten Menge von Lithiumaluminiumhydrid ergibt Laktone. Die Reduktion von Carbonsäureestern zu primären Alkoholen verläuft mit guter Ausbeute im allgemeinen noch besser als die der Carbonsäuren. Aus Diestern entstehen Diole. β -, γ - und δ -Laktone wurden zu Diolen reduziert. Die Reduktion von Laktamen ergibt die sauerstofffreien Basen. Epoxyde werden leicht reduktiv zu Alkoholen aufgespalten. Primäre-sekundäre Epoxyde ergeben nahezu einheitlich sekundäre Alkohole. Sekundär-tertiäre Epoxyde werden meistens am sekundären Kohlenstoffatom aufgespalten und liefern somit tertiäre Carbinole. Säureamide, Amidine und Imide, auch die sterisch gehinderten, reagieren meistens bis zur Entstehung der entsprechenden Amine. Unter sorgfältigen Bedingungen können Amide in Aldehyde übergeführt werden. Nitrile werden zu primären Aminen, Dinitrile zu Diaminen reduziert. Die Ausbeute ist gut, die Verbindungen sind einheitlich und frei von Nebenprodukten. Unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen können auch Nitrile zu Aldehyden partiell reduziert werden. Oxime und Aldimine gehen in die analogen primären und sekundären Amine über. Die Reduktion von Nitroverbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid wird als einfache Herstellungsmethode für asymmetrische Hydrazine gebraucht. Die Reaktion von aliphatischen Nitroverbindungen führt zu primären Aminen. Zur Nitrogruppe konjugierte Kohlenstoffdoppelbindungen werden bei der Reduktion der Nitrogruppe auch mit hydriert. Aromatische Nitrokörper und Azoxyverbindungen gehen in Azoverbindungen über, welche normalerweise nicht weiter hydriert werden. Schiff'sche Basen werden zu sekundären Aminen, quartäre zyklische Ammoniumsalze zu den

o-Dihydrobasen reduziert. Organisch gebundenes Halogen kann mittels Lithiumaluminiumhydrid reduktiv entfernt werden. Dieser Vorgang verläuft verhältnismässig träge und benötigt höhere Temperaturen und längere Reaktionszeiten. Die Schwierigkeit der Reaktion nimmt in der Ordnung J - Br - Cl - F und primär, sekundär, tertiär zu. Die Reaktionen verschiedener organischer Schwefelverbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid können mit denjenigen der früheren Methoden mit naszierendem Wasserstoff verglichen werden. Die Kohlenstoff-Schwefelbindung leistet in den meisten Fällen Widerstand gegen die reduzierende Wirkung des Lithiumaluminiumhydrids. Die Schwefel-Schwefel- und Schwefel-Sauerstoffbindungen werden zu Sulfhydrylgruppen reduziert. Mercaptane, Thiophenole, Thioäther (Sulfide), Thioacetale und Thioenoläther werden von Lithiumaluminiumhydrid nicht angegriffen. Die Reduktionen von aliphatischen und aromatischen Disulfiden und Trisulfiden ergeben quantitativ Mercaptane bzw. Thiophenole. Reduktionen von Thioestern führen zu Alkoholen. Sulfoxyde werden an der Schwefel-Sauerstoff-Bindung angegriffen und reduziert (45). Fünf-gliedrige Ringsulfone werden unter milden Reaktionsbedingungen und offenkettige sechsgliedrige Ringanaloge bei höheren Temperaturen zu Sulfiden reduziert. Aus Sulfensäurechloriden, Sulfinsäuren, Sulfinsäurechloriden, Thiosulfonsäureestern wurden hauptsächlich Disulfide erhalten, welche aus einer Sekundärreaktion stammen müssen. Sulfonsäuren und deren Amide sind gegen Lithiumaluminiumhydrid stabil. Sulfonsäurechloride und Thiocyanate werden zu Mercaptanen bzw. Thiophenolen reduziert. Die Reduktion von Aryl- und Alkylsulfonsäureestern mittels Lithiumaluminiumhydrid wird in den folgenden Abschnitten eingehender beschrieben.

DIE LITHIUMALUMINIUMHYDRIDREDUKTION VON SULFONSÄUREESTERN

A. Art der Spaltung

Obwohl die freien Sulfonsäuren mit Lithiumaluminiumhydrid nicht reagieren, werden deren Ester im allgemeinen glatt reduziert. Die Reaktionen der Grignard-Verbindungen und die des Lithiumaluminiumhydrids zeigen weitgehend ähnliches Verhalten; auch hier ist ein analoger Reaktionsverlauf feststellbar. Die Lithiumaluminiumhydridreduktionen von Alkylsulfonsäureestern geben Kohlenwasserstoffe und Sulfosäuren, die der Arylsulfonsäureester Phenole und Sulfinsäuren (18, 23, 29, 30-35).



Die Ester sekundärer Alkohole und Arylester benötigen bei diesen Spaltungen eine längere Siede- und Reaktionszeit. Die Reaktionsfähigkeit der Höhermolekularen ist durchwegs geringer, verglichen mit den niedermolekularen oder aromatischen Verbindungen (36). Bei der Raney-Nickel-Hydrierung findet die umgekehrte Spaltung statt. Die Hydrierung von Alkylsulfonsäureestern mit Raney-Nickel führt zu Alkoholen, die der Arylsulfonsäureester zu aromatischen Kohlenwasserstoffverbindungen.



Die Lithiumaluminiumhydrid- und Raneynickel-Reduktionen ergänzen somit einander.

Die Lithiumaluminiumhydridreduktion von Verbindungen, welche mehrere Sulfonsäureester-Gruppen besitzen, verläuft rascher an der primären Tosylestergruppe als an der sekundären. Es ist möglich, bei Zuckerderivaten mit mehreren Tosyloxygruppen nur die primäre reduzierend zu entfernen. Halbstündiges Kochen von 2,4,6-Tritosyl- β -methyl-D-idosid-3-methyläther mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran führt zu 2,4-Ditosyl- β -methyl-D-idomethylsodid-3-methyläther. Ein anderes Beispiel bietet die Reduktion von 4,6 -Ditosyl-2,3-anhydro- α -methyl-D-allosid. Je nach den gewählten Bedingungen lassen sich entweder α -Methyl-D-digitosid oder sein 4-Tosylderivat herstellen. Die drei funktionellen Gruppen werden in der Reihenfolge Anhydriding > primäre Tosylgruppe > sekundäre Tosylgruppe reduziert (37,38).

B. Reaktionsmechanismus

Bei der Lithiumaluminiumhydridreduktion handelt es sich offenbar um eine nukleophile Substitution durch AlH_4^- Ionen. Ein C Atom der $\text{C}=\text{C}$ Bindung ist nukleophil und reagiert mit elektrophilen Substanzen, während das C Atom der $\text{C}=\text{O}$ Bindung elektrophil ist und mit nukleophilen Substanzen reagiert. Die meisten Lithiumaluminiumhydridreduktionen von organischen Verbindungen können als Ersatz eines stark elektronegativen Elementes - Sauerstoff, Stickstoff oder Halogen - an Kohlenstoff durch Wasserstoff betrachtet werden. Unpolare Gruppen, wie isolierte Doppelbindungen, werden meistens nicht angegriffen. Es ist daher wahrscheinlich, dass die Lithiumaluminiumhydridreaktionen durch nukleophilen Angriff der Hydridionen auf den Kohlenstoff ausgelöst werden.

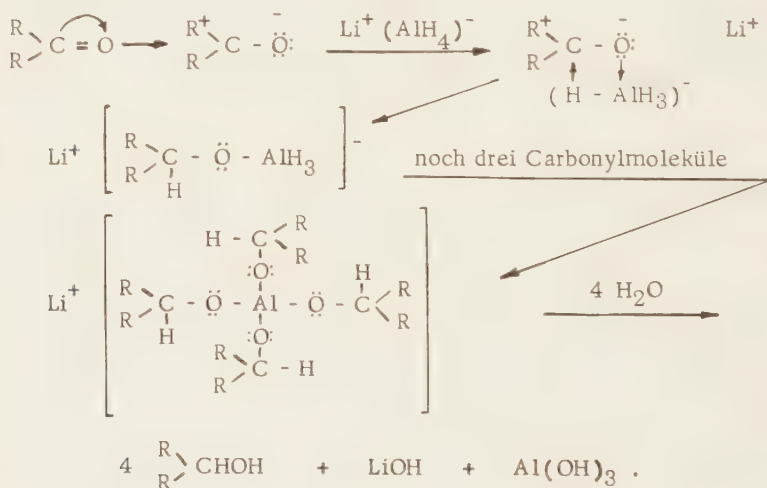
Lithiumaluminiumhydrid kann als ein Lieferant von Hydridionen betrachtet werden. Es wird für Lithiumaluminiumhydrid eine polare Struktur angenommen, sodass es in Lösung als negativ geladenes AlH_4^- und positiv geladenes Li^+ existieren müsste (18,25,39). Diese Annahme wird begründet durch Röntgenunter-

suchungen an Lithiumborhydrid, das - obwohl ein schwaches Reduktionsmittel - in seinen Eigenschaften dem Lithiumaluminiumhydrid weitgehend ähnlich ist. Es wurde ferner vorgeschlagen, dass das Aluminohydridion in Aether im Gleichgewicht mit AlH_2 und H^- existieren sollte:



Der Zweck des Aethers wäre der, sich mit dem Aluminiumhydrid zu koordinieren, um so den nukleophilen Angriff des Hydridions zu fördern (40,41).

Es scheint, dass die reagierende Substanz als eine Reihe komplexer Aluminohydridionen, $\text{AlH}_{n-4}\text{X}_n^-$, vorhanden ist, wobei X eine reduzierbare Verbindung ist und n während der Reaktion von Null bis Vier zunimmt. So könnte sich das neutrale Aluminiumhydrid mit dem durch den Hydridionenangriff geformten Anion R_2CHO^- zu $\text{AlH}_3\text{OCHR}_2^-$ koordinieren und durch Reaktion mit noch drei Molekülen $\text{R}_2\text{C=O}$ in $\text{Al}(\text{OCHR}_2)_4^-$ übergehen. Das Reduktionsprodukt wird durch Hydrolyse dieser Komplexe freigesetzt. Das Aluminohydridion dient also anscheinend als Träger der Hydridionen (39) und alle vier Wasserstoffatome des Lithiumaluminiumhydrids würden zur Reduktion benutzt werden. Reaktionen mit Lithiumaluminiumhydrid finden stufenweise statt (43,44). Die Reduktion von Carbonylgruppen verläuft folgendermassen (18,36,39,42):



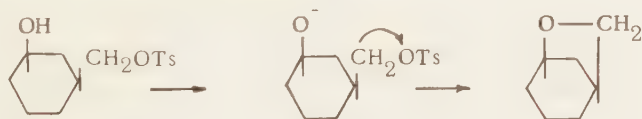
Der erste Schritt zur Addition des Aluminohydridkomplexes an die Carbonylgruppe ist die Einschlebung des Wasserstoff-Dubletts in die Sextett-Elektronenlücke des Kohlenstoffatoms. Nach Abgabe eines Wasserstoffanions durch den Alu-

minohydridkomplex lagert sich das Aluminiumhydrid mit seiner Elektronenlücke an das Sauerstoff-Oktett an.

Die Art des Angriffs auf organische Schwefelverbindungen muss von derjenigen bei Verbindungen mit Kohlenstoff-Sauerstoff, - Stickstoff oder - Halogen verschieden sein, da dieser sonst zu Kohlenwasserstoffen führen würde. Die Reduktion der organischen Schwefelverbindungen kann als ähnlicher Aluminohydridionangriff auf den Schwefel statt auf den Kohlenstoff formuliert werden. Nukleophile Anlagerungen an Schwefel sind im allgemeinen nicht so bekannt wie solche an Kohlenstoff.

Die Lithiumaluminiumhydridreduktion von Disulfiden, Sulfensäurechloriden, Thiosulfonsäureestern, Sulfonen und Arylsulfonsäureestern können also als Ersatz von Chlor, Sauerstoff oder Schwefel durch Angriff des Aluminohydridions auf Schwefel betrachtet werden. Alkylsulfonsäureester werden meistens am Kohlenstoff statt am Schwefel angegriffen (45, Ausnahmen 30).

Die Möglichkeit eines Benzoniumions als Zwischenprodukt der Toluolsulfonsäureester-Reduktion wurde vorgeschlagen (46). Die Reaktionen könnten durch intramolekulare Verschiebungen verlaufen (47,48). Vermutlich findet die Reduktion von *cis*-3-Hydroxy-toluolsulfonyl-cyclo-hexanol unter Bildung eines Alkoxydions als Zwischenstufe folgendermassen statt:



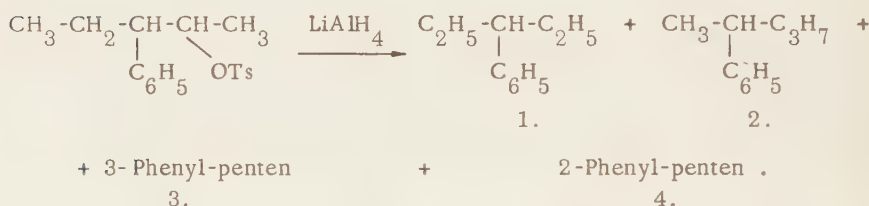
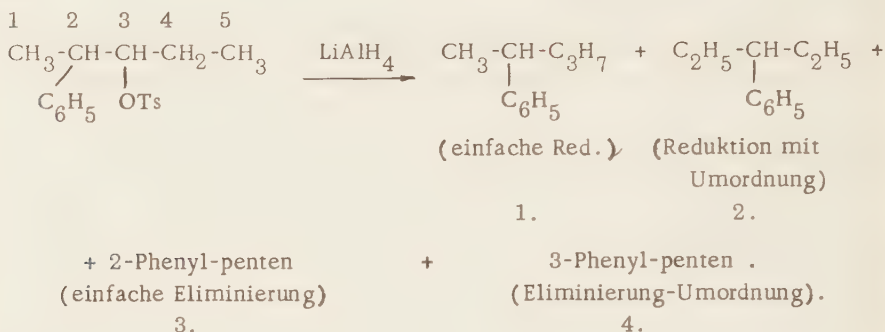
Ts = *p* - Toluolsulfonyl.

C. Stereochemische Betrachtungen

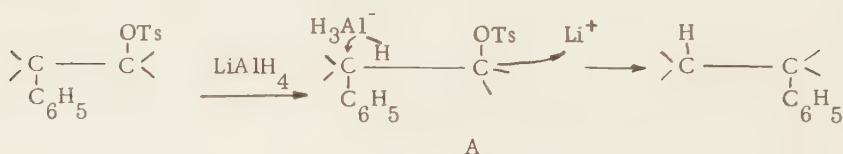
Die Betrachtung der Stereochemie der Hydridreduktionen zeigt, dass teilweise - insbesondere bei niedrigen Temperaturen - bestimmte Stereoisomere bevorzugt gebildet werden. Im allgemeinen entstehen jedoch Gemische der möglichen Stereoisomeren. Es besteht eine Verwandtschaft zwischen Hydridreduktionsprodukten und katalytischen Hydrierungsprodukten. In manchen Fällen (Campher - Chinon, Campher) ergibt jedoch die Hydridreduktion ein anderes Endprodukt als die Reduktion mit Wasserstoff und aktiven Metallen. Anscheinend existiert ein gemeinsamer sterischer Faktor beim Angriff durch komplexe Hydride und durch katalytisch angeregten Wasserstoff, (39).

Die molekularen Umlagerungen, welche während der Lithiumaluminiumhydridreduktion von *p* - Toluolsulfonsäureestern der Isomeren 2-Phenyl-3-pentanol und 3-Phenyl-2-pentanol vorkommen, wurden eingehend studiert (49). Alle Isomeren unterliegen einer einfachen Reduktionsreaktion und einer Reduktion mit

Umlagerung wobei Mischungen von 2- und 3-Phenylpentan entstehen, als auch Eliminierungsreaktionen unter Bildung umgeordneter und nicht umgeordneter Olefine:



Die Herstellung der beiden umgelagerten Olefine sowie des umgelagerten Alkylbenzols scheint anzudeuten, dass beide Substanzen aus einem gemeinsamen Vorstufenprodukt - umgeordnetes Ausgangsmaterial - entstehen. Die Geschwindigkeit der Isomerisation des p-Toluolsulfonsäureesters während der Solvation wäre von der Ionisierung des Lösungsmittels oder von der Katalyse durch Lithium-aluminiumhydrid abhängig. Ein anderer Mechanismus wäre der, dass die Reduktion mit Umordnung über eine Zwischenstufe A führt (50):

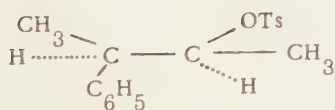


Die Isomerisation in Essigsäure oder Ameisensäure als Lösungsmittel soll sich unter Bildung eines Phenonium-sulfonsäureesters (bridged ion-pair) als Zwischenstufe abspielen (50) .

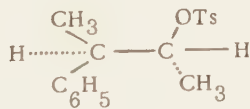
Es entsteht dabei die Frage, ob die Reduktion mit Umordnung durch eine Aus-

tauschreaktion des Phenoniumsulfonsäureester-Ionenpaares oder durch einfache Reduktion des isomerisierten Sulfonsäureesters verläuft. Obwohl ein Teil des reduzierten Produktes auf dem ersterwähnten Weg entstanden sein könnte, deutet die Bildung des umgeordneten Olefins dahin, dass mindestens der grössere Teil des umgeordneten Alkylbenzols durch isomerisierten Sulfonsäureester entstanden sein muss (36).

Ein Vergleich der Strukturen der cis- und trans-Ionenpaare (siehe unten) zeigt, dass im ersten Fall eine Methyl- und eine Aethylgruppe in eine Konfiguration gezwungen werden, in welcher die beiden Gruppen auf einer Seite eines Dreieringes stehen. In der trans-Stellung sind die beiden Gruppen beidseitig des Ringes angeordnet. Molekulare Modelle dieser zwei Konfigurationen lassen erkennen, dass die Masse der Methyl- und Aethylgruppen die cis-Konfiguration unter Spannung setzen, während die trans-Konfiguration frei von dieser Spannung ist. Diese sterischen Ueberlegungen begründen eine wahrscheinliche Erklärung, weshalb aus den Erythro-Konfigurationen (Verbindungen II, IV und VI) ein Gemisch von Alkylbenzolen hervorgeht, das mehr umgelagerten Kohlenwasserstoff enthält als das Gemisch, welches aus den Threo-Konfigurationen (Verbindungen I, III und V) erhalten wird. Die Tatsache, dass der p-Toluolsulfonsäureester von I mehr umgelagerte Verbindung liefert (ca. 10%) als derselbe Ester von III oder V, ist eine Folge der kleineren Masse der Methyl- im Vergleich zur Aethyl-gruppe. Zwei Methylgruppen sind also auf der gleichen Seite eines Dreieringes besser verträglich als eine Methyl- und eine Aethylgruppe.

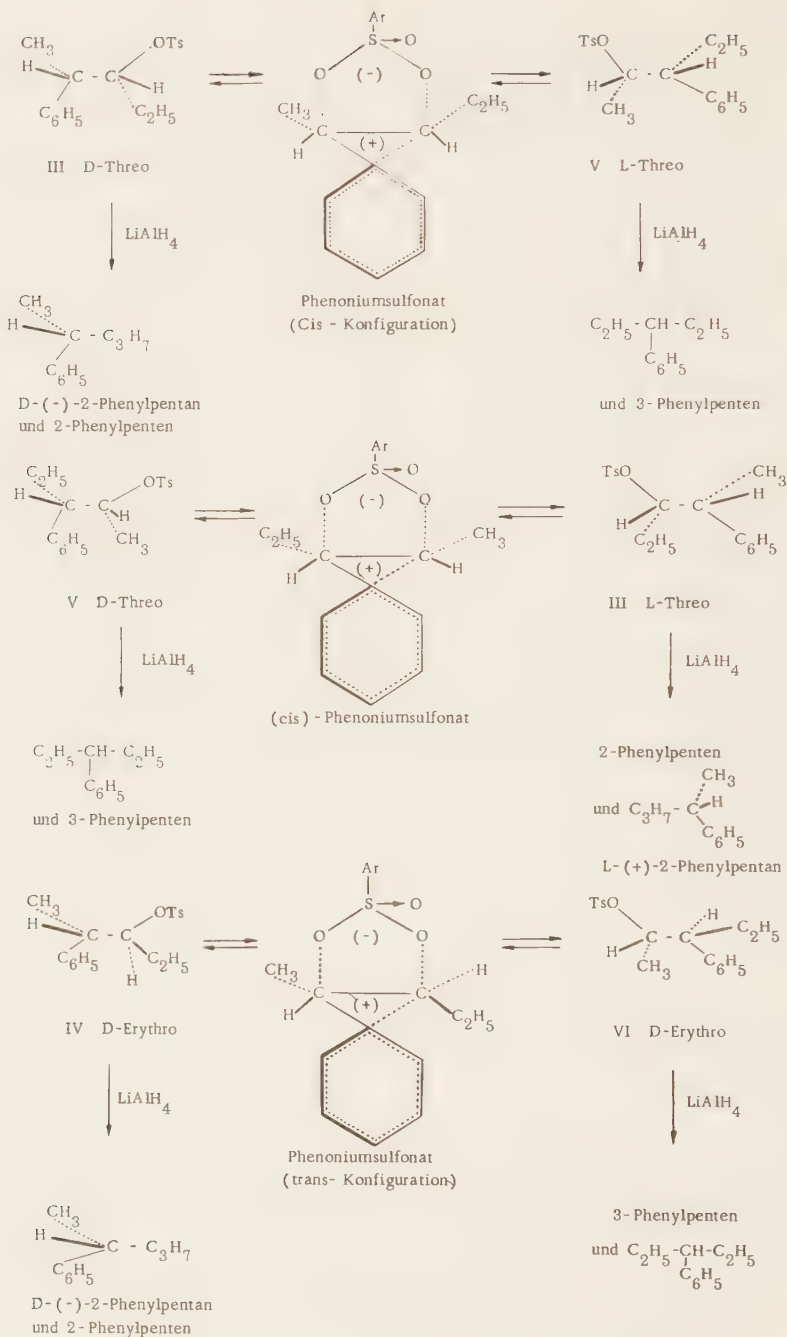


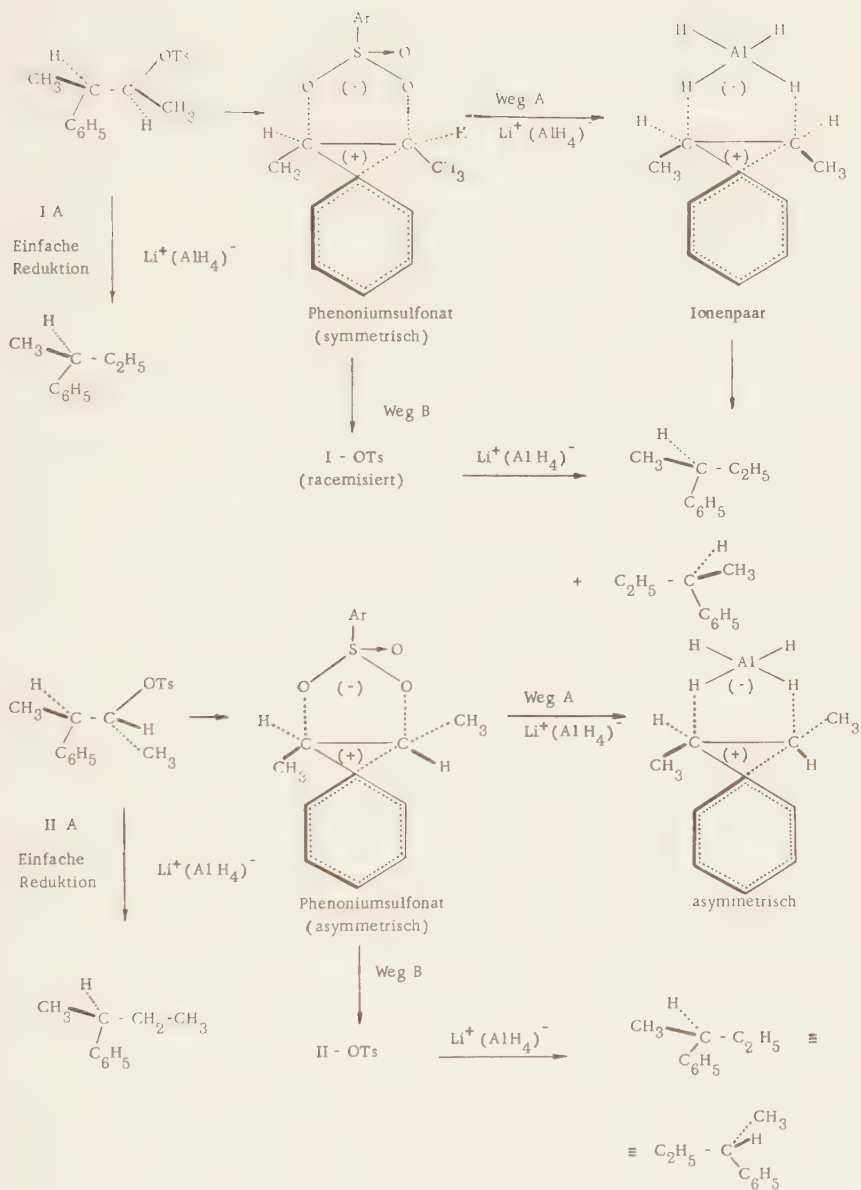
I



II

(49)





Die p-Toluolsulfonsäureester der optisch reinen Isomeren des 3-Phenyl-2-butanols wurden mit Lithiumaluminiumhydrid zu 2-Phenylbutan reduziert (51). Es wurde bewiesen, dass eine Wagner-Meerwein Umlagerung während der Reduktion stattfindet. Die Verwandtschaft in der Konfiguration zwischen dem Ausgangs- und dem Endprodukt deutet darauf hin, dass sich eine Trans-Eliminierung ereignet, wenn die Sulfonsäureester der isomeren Alkohole mit Lithiumaluminiumhydrid behandelt werden. Der stereochemische Gang ist anscheinend analog jenem bei der Einwirkung von Natriumaethylat. Weshalb die Reaktion trans verläuft, wurde bei Hückel und Ingold diskutiert (52 - 54). Die Reduktion des IA p-Toluolsulfonsäureesters zu racemisiertem 2-Phenylbutan kann auf zwei Arten verlaufen, beide mit Phenoniumsulfonsäureester-Ionenpaaren als Zwischenstufe. Auf dem Weg A findet die Reduktion durch Austausch des Ionenpaares des p-Toluolsulfonsäureesteranions gegen ein Aluminohydridanion statt. Dieses neue Ionenpaar zerfällt unter Entstehung eines racemisierten Kohlenwasserstoffes. Auf dem Weg B zerfällt das Phenoniumsulfonsäureester-Ionenpaar zu racemisiertem Sulfonsäureester, welcher dann durch eine einfache Ersatzreaktion reduziert wird. Obwohl eine analoge Umlagerung wahrscheinlich auch in der Serie II vorkommen kann, ist dies nicht feststellbar, da die Struktur des Ionenpaares so ist, dass die Zerfallswege A oder B zu derselben Konfiguration des 2-Phenylbutans führen würden. Es ist daher unmöglich, zwischen der Substanz, welche durch einfache Reduktion oder durch Umlagerungsreaktion entsteht, zu unterscheiden.

Die Lithiumaluminiumhydridreduktion des (-) - threo-4-Phenyl-3-hexyl-tosylates ergab einen racemisierten Kohlenwasserstoff als Endprodukt (55). Wahrscheinlich findet diese Racemisierung durch Bildung symmetrischer Phenoniumionen in der Threo-Serie statt. In der Erythro-Serie sind die analogen trans-Phenoniumionen asymmetrisch und ergeben optisch reines 3-Phenylhexan.

Dass so starke Racemisierung (23% Umlagerung) während der Reduktion des D-threo-Tosylates des 4-Phenyl-3-hexanols stattfand, ist unerwartet, wenn man den Vorgang mit den Umlagerungen vergleicht, welche während der Reduktion von L-threo-3-Phenyl-2-butyl-tosylat (5%), D-threo-3-Phenyl-2-pentyl-tosylat (4%) und D-threo-2-Phenyl-3-pentyltosylat (6%) vorkommen.

D. Verwendung

Die Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von Sulfonsäureestern wird in der präparativen Chemie häufig verwendet um die entsprechenden hydroxylfreien Verbindungen zu erhalten. Manche aromatischen Sulfonsäureester werden zu Phenolen reduziert. Meistens gebraucht man zu diesem Zweck die Arylsulfonsäureester. Da die Alkylsulfonsäuren viel schwerer zugänglich sind, werden sie wesentlich weniger angewendet und haben nicht so grosse synthetische Bedeutung wie die Arylsul-

fonsäuren. Zur Reduktion wird weitaus am häufigsten der p-Toluolsulfonsäure-ester (der Tosylester) verwendet. Der Camphersulfonsäureester wurde auch schon benutzt. Methylsulfonsäureester wurde als Beispiel der Lithiumaluminiumhydrid-einwirkung auf Alkylsulfonsäureester verwendet.

Reduktion von Arylsulfonsäureestern.

Die Ester von optisch aktiven Alkoholen können mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert werden ohne dass Racemisierung oder Konfigurationsänderung des α -Kohlenstoffatoms eintritt (25). Der Tosylester des Phenols wird bei der Hydridreduktion zum Alkohol aufgespalten (30). Die d- und l-Campher-10-sulfonsäureester von optisch aktivem 2-Isobutylphenol unterliegen der reduktiven Spaltung bei Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid. Es entstehen die optisch aktiven 2-Isobutylphenole mit derselben optischen Rotation wie vor der Reaktion (56). Durch Einwirkung von Lithiumaluminiumdeuterid LiAlD_4 auf l-Menthyl-p-toluolsulfonsäureester wurde das optisch aktive 3-Deutero-trans-p-menthan hergestellt (11). Dieselbe Reaktion mit Lithiumaluminiumhydrid führt zu optisch inaktivem trans-p-Menthan (30). Dies ist eines der wenigen Beispiele von Verbindungen, deren optische Aktivität nur durch den Ersatz eines Wasserstoffatoms durch ein Deuteriumatom hervorgerufen wird. Optisch aktive α -Aminocarbonsäuren werden durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion in optisch aktive Amine mit gleichem Kohlenstoffskelett übergeführt. Aminoalkohole geben bei der Behandlung mit p-Toluolsulfonsäurechlorid ein Ditosylat welches nur an der O-Tosylgruppe reduziert werden kann. Das (+)-Phenyl-alaninol und DL-Phenylalaninol wurden in die beiden N-(p-Toluolsulfonyl)-phenyl-alaninol-p-toluolsulfonsäureester umgewandelt.

Diese wurden durch Lithiumaluminiumhydrid zu den N-Tosylphenyl- β -amino-propanen reduziert. Eine ähnliche Umwandlung führte von L-Tyrosinol über die Tosylderivate zum L-(p-Oxyphenyl)- β -aminopropan. L-(+)-Prolinol ergab bei der Tosylierung N-L-Prolinol-p-toluolsulfonsäureester, der durch die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in N-(p-Toluolsulfonyl)-L-2-methylpyrrolidin übergeführt wurde. Die Konfigurationen dieser einfachen, optisch aktiven Amine werden mit denjenigen optisch aktiver Aminosäuren von bekannter Konfiguration in Beziehung gesetzt (57). Durch Ueberführung von L-Leucin in (-)-O,N-Ditosyl-L-leucinol und Hydrierung desselben mit Lithiumaluminiumhydrid wird das L-(+)-2-(p-Toluol sulfonyl-amino)-4-methyl-pentan gewonnen. Durch die Darstellung dieser Verbindung mittels einer anderen Methode wird gezeigt, dass sie in ihrer Konfiguration mit L-Leucin übereinstimmt. In analoger Weise wird das L-(+)-Valinol in das (-)-O,N-Ditosyl-L-valinol abgewandelt und dann mit Lithiumaluminiumhydrid zu L-(+)-2-(p-Toluol-sulfonyl-amino)-

3-methyl-butan reduziert. Durch Herstellung letzterer Verbindung nach einer anderen Methode wird bewiesen, dass (+)-2-Amino-3-methyl-butan die Konfiguration des L-Valins hat (58).

Die Konfigurationen verschiedener Verbindungen werden häufig durch Umwandlung der Abbauprodukte in bekannte Substanzen festgestellt. Die Lithium-aluminiumhydrid-Hydrierung der Sulfonsäureester wurde des öfteren zur Synthese der Bezugssubstanzen benutzt. Um die Konfigurationsverwandtschaft von (-)-Milchsäure und (-)-Mandelsäure zu beweisen, hat man letztere in (-)- β -Aethoxyphenethyl-alkohol umgewandelt. Dieser wurde tosyliert und der Tosylester mit Lithiumaluminiumhydrid zu der bekannten Substanz (-)-Aethyl- α -methyl-benzyläther reduziert. Der Aethyl-phenethyläther, das Produkt einer möglichen Umlagerung, wurde nicht isoliert (59).

Zum Nachweis der relativen Konfigurationen der 2- und 3-Hydroxy-cyclohexanoncarbonsäuren hat man diese zu den entsprechenden Glykolen reduziert und diese selektiv in die Monotosylate verwandelt (61). Lithiumaluminiumhydrid reduzierte diese zu den Alkoholen, deren Identifizierung durch Herstellung verschiedener Derivate erfolgte (62). Die Reduktion des Monotosylates des cis-3-Methyl-cyclohexanols führte über ein Alkoxyd-Ion zur Bildung des Oxydes. Um das gewünschte dl-cis-3-Methyl-cyclohexanol zu erhalten, musste das Monotosylat vor der Lithiumaluminiumhydridreduktion in den Tetrahydropropanyläther umgewandelt und das Reduktionsprodukt der Säurehydrolyse unterworfen werden (48). Die Umwandlung des cis-3-Methyl-cyclohexanmethanols in das Tosylat und die darauf folgende Reaktion mit Lithiumaluminiumhydrid ergab cis-1,3-Dimethyl-cyclohexan (63).

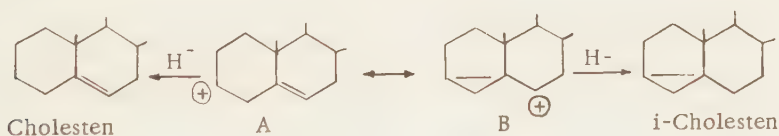
Trametenolsäure, $C_{30}H_{48}O_3$, aus dem Baumschwamm *Trametes odorata* Wulf, wurde mit p-Toluolsulfonsäurechlorid tosyliert, wobei das Diol in ein Monotosylat - wahrscheinlich wurde die primäre Alkoholgruppe verestert - überging. Die nun folgende Reaktion mit Lithiumaluminiumhydrid verlief erwartungsgemäss und lieferte Trameten-monol (64).

Eine Reihe von Zuckerderivaten wurden in den letzten Jahren durch Hydrierung von Sulfonsäureestern mittels Lithiumaluminiumhydrid dargestellt. 6-Toluolsulfonyl-diaceton-d-galaktose- (1,5) lieferte bei Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid die entsprechende Kohlenwasserstoffverbindung, die Diaceton-d-fucose- (1,5). Dagegen hat man aus den Tosylestern von Diaceton-d-glukose- (1,4) und β -Diaceton-d-fruktose- (2,6) die zugrunde liegenden Hydroxylverbindungen erhalten (30). Als Ausgangsmaterial für die Synthese der Digitoxose und der Cymarose diente das aus 4,6-Benzylidin-2,3-anhydro- α -methyl-D-allosid leicht zugängliche 4,6-Ditosyl-2,3-anhydro- α -methyl-D-allosid. Die Lithiumaluminiumhydridreduktion dieser Substanz liefert je nach der Reaktionsdauer entweder α -Methyl-D-digitoxosid oder sein 4-Tosylderivat, welches

leicht in Cymarose übergeführt werden kann. Es lassen sich je nach den gewählten Bedingungen Derivate der 2-Desoxy-D-allose, der Digitoxose oder der Cymarose herstellen (37, 38).

2,3-Anhydro- α -methyl-D-gulosid-(1,5) wurde in das Ditosylat übergeführt. Dieses gab bei energischer Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das gesuchte α -Methyl-D-xylo-2-desoxy-hexamethylsidos, doch war die Ausbeute sehr unbefriedigend. Es ist möglich, dass als Zwischenprodukt ein Ditosylat entsteht, welches dann in ein Bisdesoxyderivat übergeht. Die D-Xylo-2-desoxy-hexamethylsidos erwies sich als identisch mit natürlicher Boivinose, die somit als D-Boivinose bezeichnet werden kann (65).

Die Lithiumaluminiumhydridreduktion von Sterintoluolsulfonsäureestern liefert oft mehrere Produkte. 7-Oxy-cholestan-tosylester wurde zu Cholestan reduziert. Der Tosylester des 6-Oxy-cholestans ergab ein Gemisch von Cholestan und 6-Oxy-cholestan. Dies zeigt, dass die Stellung der tosylierten Hydroxylgruppe im Cholestanmolekül von Einfluss auf den Verlauf des Reduktionsvorganges ist. Im Pregnenolontosylester wurde die Gruppe $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$ - durch Lithiumaluminiumhydridreduktion entfernt. Der aus Δ^4 -Cholesten-3,4-diol gewonnene 3-Toluolsulfonsäureester lieferte bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid drei verschiedene Verbindungen: Cholesten-(5)-ol(4), eine geringe Menge Δ^4 -Cholesten sowie eine weitere Verbindung $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$, deren Konstitution noch unbekannt ist, (66). Das Cholesterintosylat geht mit Lithiumaluminiumhydrid in die beiden Kohlenwasserstoffe Δ^5 -Cholesten und 3,5-Cyclocholestan (Isocholesten) über (30, 67). Bei der reduktiven Spaltung von Cholesterintosylat tritt ein mesomeres Kation $\text{A} \leftrightarrow \text{B}$ auf, welches mit H^- in beiden Richtungen unter Bildung von Cholesten einerseits und i-Cholesten andererseits reagiert (30, 68).



Bei der entsprechenden Reduktion des Epicholesterintosylates wurden $\Delta^{3,5}$ -Cholestadien (74%) und Δ^5 -Cholesten (19%) erhalten. Es konnte kein Cyclosteroid aufgefunden werden (69, 70). Die Reduktion von Ergosteryltosylat ergab $\Delta^{7,22}$ -i-Ergostatrien neben kleinen Mengen Ergosterin. Aus 7-Dehydrocholesteryltosylat entstand Δ^7 -i-Cholestadien neben etwas 7-Dehydrocholesterin (71). Während aus dem Cholesteryltosylat bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid mehr Cholesten und weniger i-Cholesten erhalten wurde, bilden sich hier die entsprechenden i-Steroide in verhältnismässig hoher Ausbeute. Re-

duktionen mit Lithiumaluminiumhydrid wurden auch an Tosylestern von pflanzlichen Steroiden, beispielsweise Eleutherinol, durchgeführt (72). Man hat auch Reduktionen der Tosylester verschiedener Alkaloide unternommen. p-Toluolsulfonylcodein liess sich zu Desoxycodein E hydrieren, wobei die substituierende Gruppe $-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ als Toluolsulfonsäure reaktiv abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt wurde. Das einfache, nicht phenolische, mit der Doppelbindung in 7,8-Stellung befindliche Desoxycodein E = Δ^7 -Desoxycodein ist dadurch zu einer leicht zugänglichen Substanz geworden. Auf analogem Wege wurde das Δ^8 -Desoxycodein (Desoxycodein D oder Desoxyneopin) durch Tosylierung von Neopin und nachfolgende Reduktion des Esters mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten (73,74). Tosylierung des Morphins ergab einen Monotoluolsulfonsäureester dieser Base, welcher den Tosylrest im phenolischen Hydroxyl enthält. Erwartungsgemäss wird er daher durch Lithiumaluminiumhydrid wie andere Tosylate von Phenolen zum entsprechenden Phenol, d.h. zu Morphin, hydriert (73). Durch Reduktion des Dihydro-codein-tosylesters mit Lithiumaluminiumhydrid entstand Dihydro-desoxy-codein D (75,76).

β -Collidin wurde mit Formaldehyd zu 3-Aethyl-4-(β , β' -dioxyisopropyl)-pyridin kondensiert, hierauf mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in den Di-(p-Toluolsulfonsäure) ester übergeführt und letzterer durch Lithiumaluminiumhydrid zu 3-Aethyl-4-isopropyl-pyridin reduziert. Eine früher durch Abbau von Dihydro-corynanthein erhaltene Verbindung wurde durch diese Synthese als 3-Aethyl-4-isopropyl-pyridin bestimmt (77).

Aus Yohimbinalkohol wurden die mono-p-Toluolsulfonsäureester und der tri-p-Toluolsulfonsäureester dargestellt und beide Verbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Dabei entstanden 16-Methyl-yohimbol bzw. 16-Methyl-yohimban (78, 79, 80).

Zum Zweck einer Synthese von Solanidin aus Isobijervin wurde der mono-p-Tosylester des primären Alkohols der aus Isobijervin gewonnen worden war, hergestellt. Diese Substanz ist aber nicht basisch und wird von Lithiumaluminiumhydrid nicht reduziert, (81).

Reduktion von Alkylsulfonsäureestern.

Der Mesylester des 2-Methyl-2-oxymethyl-cyclopentanons gab bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid gute Ausbeute an 2,2-Dimethyl-cyclopentanol. Unter den angewandten Reaktionsbedingungen fand keine Aufspaltung des Ringes, sondern normale Reduktion der Carbonyl- und Mesylestergruppierung statt (82).



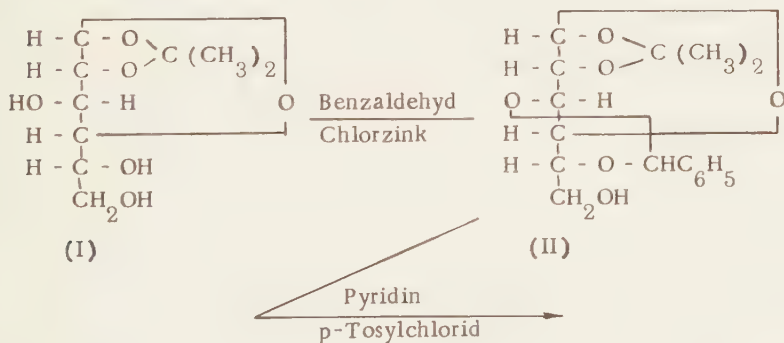
EXPERIMENTELLER TEIL

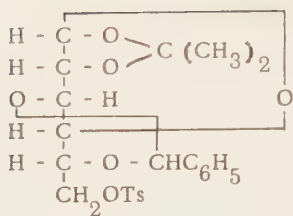
1) SYNTHESE DER D-CHINOVOSE (D-GLUCOMETHYLOSE) AUS 1,2-MONO-ACETON-3,5-BENZYLIDEN-D-GLUCOSE (83).

Kürzlich wurde eine neue Synthese der D-Fucose beschrieben (30), die in der Reduktion des Diaceton-galactose-6-p-toluolsulfonsäureesters mit Lithium-aluminiumhydrid bestand. In ähnlicher Weise gelingt es, D-Chinovose in guter Ausbeute herzustellen.

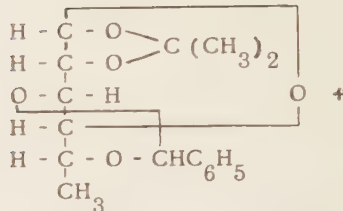
1,2-Monoaceton-glucose (I) wurde hergestellt (84) und zu 1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-glucose (II) benzyliert (85). Diese Verbindung wurde mittels p-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin in den 1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-glucose-6-toluolsulfonsäureester (III) verwandelt, dessen Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid in ätherischer Lösung die 1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-chinovose (IV) neben 3,5-Benzyliden-D-chinovose ergab (V). Die Trennung der beiden Verbindungen (IV) und (V) erfolgte im Durchlaufchromatogramm an einer Aluminiumoxydsäule. Durch Hydrolyse mit 1%iger Schwefelsäure wurden die beiden Chinovose-Derivate (IV) und (V) zum freien Zucker verseift.

Die erhaltene kristallisierte D-Chinovose (VI) schmolz in Uebereinstimmung mit den Literaturangaben (86) bei 146°C und besaß die Enddrehung $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29,1^{\circ}$ (Wasser).

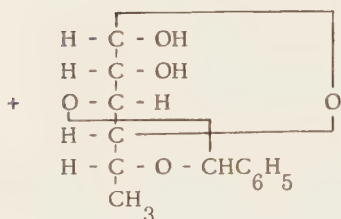




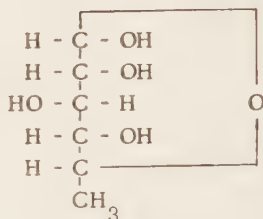
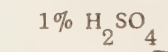
(III)



(IV)



(V)



(VI)

Herstellung der 1,2-Monoaceton-D-glucose.

Die 1,2-Monoaceton-D-glucose wurde teils nach der Methode von P. Brigl und H. Grüner (84), teils nach jener von L. v. Varga (87) dargestellt.

Herstellung der 1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-glucose.

5 g 1,2-Monoaceton-D-glucose wurden mit 4 g wasserfreiem Chlorzink in 12 g gereinigtem Benzaldehyd aufgelöst und drei Stunden geschüttelt. Nachher hat man die Lösung mit einem Gemisch von 150 ml Wasser und 150 ml Petroläther mehrmals durchgeschüttelt. Nach langem Schütteln erschien eine dritte Schicht - zuerst als ein Oel und schliesslich als weisse Kristalle. Mehr Petroläther wurde zugegeben und die Lösung geschüttelt, bis keine weiteren Kristalle mehr gebildet wurden. Die Kristalle hat man abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 2,5 g 1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-glucose. Schmelzpunkt 144 - 149° C.

Herstellung des 1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-glucose-6-p-toluolsulfonsäureesters.

Zu einer Lösung von 5 g 1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-glucose in 10 ml trockenem Pyridin gab man unter Eiskühlung allmählich 5,3 g p-Tosylchlorid. Nach 16 Stunden wurde das Reaktionsprodukt auf Eiswasser gegossen. Es entstand ein elastischer Niederschlag, der mehrmals mit Eiswasser extrahiert und schliesslich in Aether aufgelöst wurde. Hierauf extrahierte man die Aetherlösung im Scheidetrichter viermal mit Wasser, trocknete sie hierauf mit Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel, zuletzt im Vakuum, ab. Der Rückstand kristallisierte

im Eisschrank. Aus dem Waschwasser, welches zuerst gebraucht worden war, um den rohen Tosylester zu extrahieren, liess sich durch Ausziehen mit Aether eine weitere Menge der Tosylesters gewinnen. Der rohe 1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-glucose-6-tosylester wurde in Benzol gelöst, die Lösung durch eine etwas Aluminiumoxyd enthaltende Glasnutsche gesaugt, das Filtrat zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Benzol unter Zusatz von etwas Petroläther umkristallisiert. Nach wiederholter Kristallisation schmolz die Verbindung bei 118° .

$C_{23}H_{26}O_8S$	Ber. C 59,71	H 5,65	S 7,15 %.
(462,2)	Gef. " 59,40	" 5,80	" 6,90 %.

Herstellung der 1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-glucomethylose =
1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-chinovose.

20 g 1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-glucose-6-tosylat wurden in 170 ml trockenem Aether gelöst und die Mischung nach Zusatz von 3 g $LiAlH_4$ gekocht. Nach 7 Stunden wurde ein weiteres Gramm $LiAlH_4$ zugesetzt und das Reaktionsgemisch weitere 17 Stunden im Sieden gehalten. Hierauf haben wir den Ueberschuss an $LiAlH_4$ durch Zugabe von Essigester zerstört, die Reaktionslösung auf Eis gegossen, den gebildeten Niederschlag abgenutscht und aus Aether-Petroläther umkristallisiert. Die Ausbeute betrug ca. 7 g. Das Präparat, dessen Schmelzpunkt zwischen $119 - 135^{\circ}$ bei verschiedenen Darstellungen variierte, erwies sich als eine Mischung zweier Substanzen. Wir haben das Rohprodukt (13 g) daher in Benzol gelöst und durch eine Säule, die 20 g Aluminiumoxyd enthielt, filtriert. Das Filtrat, zusammen mit dem Benzol, das zum Durchwaschen der Säule gedient hatte, ergab nach dem Eindampfen das Reaktionsprodukt I vom Smp. 111° , in welchem nach der Analyse die 1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-chinovose vorlag. Beim Durchwaschen der Aluminiumoxydsäule mit Aether wurde ein zweites Reaktionsprodukt vom Smp. 147° ausgewaschen. Nach dem Eindampfen der Aetherlösung und Umkristallisation aus Benzol ergab diese Verbindung Analysenwerte, welche mit denjenigen der 5,6-Benzyliden-D-chinovose übereinstimmen.

Reduktionsprodukt I, Smp. 111° .

$C_{16}H_{20}O_5$	Ber. C 65,73	H 6,88 %.
(292,16)	Gef. " 65,43	" 6,91 %.

Reduktionsprodukt II, Smp. 147°.

$C_{13}H_{16}O_5$	Ber. C	61,88	H	6,40 %.
(252,13)	Gef. "	62,56	"	6,85 %.

Herstellung der D-Chinovose.

13 g 1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-chinovose wurden mit 300 ml 1-proz. Schwefelsäure 4 Stunden gekocht. Die erkaltete Lösung hat man zur Entfernung von gebildetem Benzaldehyd und entstandener Benzoesäure mit Aether ausgezogen, aus der wässrigen Schicht das SO_4 -Ion durch Bariumhydroxyd quantitativ entfernt, die Lösung mittels Adsorptionskohle entfärbt und hierauf im Vakuum bis zur Sirupkonsistenz eingengt. Hierauf zogen wir den viskosen Rückstand mit abs. Alkohol aus, filtrierten die alkoholische Lösung und dampften den Alkohol im Vakuum vollständig ab. Der Rückstand wurde mit 3 ltr Essigester ausgekocht und der Essigester-Extrakt stark eingengt. Nach längerem Stehen im Eis-schrank kristallisierte die D-Chinovose aus. Ausbeute 4,2 g. Smp. 146°.

$C_6H_{12}O_5$	Ber. C	43,90	H	7,32 %.
(164,1)	Gef. "	43,43	"	7,33 %.

Anfangswert der opt. Drehung:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+ 1,26 \times 10,1723}{0,2031 \times 1 \times 0,9982} = + 63,2^\circ \text{ (Wasser).}$$

Endwert der opt. Drehung (nach 12 Std.) :

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+ 0,58 \times 10,1723}{0,2031 \times 1 \times 0,9982} = + 29,1^\circ.$$

E. Fischer und K. Zach (85) fanden als Endwert der opt. Drehung der D-Chinovose $[\alpha]_D^{20} = + 29,6^\circ$.

Herstellung des Osazons der D-Chinovose.

Eine Lösung von 0,1 g D-Chinovose, 0,2 g Phenylhydrazinhydrochlorid und 0,2 g Natriumacetat in 3 ml Wasser wurden eine Stunde in einem Wasserbad auf 90° gehalten. Die nach 45 Minuten gebildeten Kristalle wurden wiederholt aus 60%iger Alkohollösung umkristallisiert. Ausbeute 0,1 g Osazon. Smp. 182-184°. Literaturangaben: Smp. 185° (88), 183 - 184° (89).

II) SYNTHESE DER D-CHINOVOSE AUS 1,2-MONOACETON-3,5,6-TRITOSYL-D-GLUCOSE.

D-Chinovose wurde auch aus dem Ausgangsmaterial 1,2-Monoaceton-D-glucose durch Herstellung der 1,2-Monoaceton-D-glucose-3,5,6-tritosylester und Reduktion derselben mit Lithiumaluminiumhydrid synthetisiert. Die Reaktionen verlaufen jedoch nicht so glatt wie bei der Synthese aus 1,2-Monoaceton-3,5-benzyliden-D-glucose.

Herstellung der 1,2-Monoaceton-D-glucose.

Die 1,2-Monoaceton-D-glucose wurde in diesem Fall nach einer Kombination der Verfahren von Brigl und Grüner (84), Mehlretter, Alexander, Mellies und Rist (90), Freudenberg, Dürr und von Hochstetter (91) und Freudenberg und Smeykel (92) hergestellt.

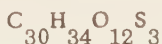
55 ml conc. Schwefelsäure wurden in 500 ml gekühltem reinem Aceton langsam aufgelöst. Diese Mischung hat man zu 120 g Traubenzucker in 2,3 ltr reinem Aceton zugegossen, bei 20° fünf Stunden gerührt und filtriert. Durch Zugabe von 50%iger Natronlauge unter Rühren und Kühlen unter 40° wurde die Lösung schwach alkalisch gemacht. Der Niederschlag von Natriumsulfat wurde abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Das Filtrat bestand hauptsächlich aus Diaceton-glucose, etwas Monoaceton-glucose, Glucose und kondensierten Acetonverbindungen. Nach Mehlretter, Alexander, Mellies und Rist (90) sind die günstigsten Bedingungen für die Hydrolyse der Diaceton-glucose zu 1,2-Monoaceton-glucose folgende: pH = 2, 40° während vier Stunden. Ungefähr 100 ml Eisessig wurden bis zum pH 2 der Lösung zugegeben. Zur Hydrolyse hat man die Lösung vier Stunden bei 40° gerührt. Anschliessend wurde sie mit 50%iger Natronlauge bis pH 8 versetzt, filtriert, unter Vakuum eingengt, mit Wasser verdünnt und bis zur beginnenden Kristallisation wiederum im Vakuum eingengt.

Beim Stehen über Nacht im Eisschrank bildeten sich Kristalle, welche auf ihre Unlöslichkeit in Aether geprüft und dann aus Essigester umkristallisiert wurden. Ausbeute 50 g 1,2-Monoaceton-D-glucose, Smp. 160°.

Herstellung des 1,2-Monoaceton-D-glucose-3,5,6-tritosylesters.

20 g 1,2-Monoaceton-D-glucose wurden in 120 ml über Bariumoxyd destilliertem Pyridin gelöst, 63,6 g gepulvertes p-Toluolsulfonsäurechlorid bei 5° zugesetzt und die Lösung eine Stunde im Eisbad und hierauf 16 Stunden bei 35° aufbewahrt. (Wenn das Gemisch bei kühler Zimmertemperatur gehalten wird, entstehen die 1,2-Monoaceton-D-glucose-6-monotosylester und 1,2-Monoaceton-D-glucose-5,6-ditosylester). Man goss dann das Reaktionsgemisch in Eiswasser, extrahierte mehrmals die dabei entstandene, sehr viskose, elastische Flüssigkeit

mit weiterem Eiswasser und löste sie schliesslich in Aether auf. Diese Aetherlösung wurde mit viel Wasser vier mal extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und bei 40° eingedampft. Der Rückstand kristallisierte im Eisschrank. Das Wasser, womit man den Tosylester zuerst extrahiert hatte, wurde mit wenig Aether geschüttelt, die Aetherlösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bei 40° eingengt. Beim Abkühlen bildeten sich Kristalle. Diese wurden bei Zimmertemperatur aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 52 g 1,2-Monoaceton-D-glucose-3,5,6-tritosylester. Smp. 126 - 128°.



Ber. C 52,78 H 4,99 S 14,08 %.

Gef. " 52,73 " 5,07 " 13,70 %.

Reduktion des 1,2-Monoaceton-D-glucose-3,5,6-tritosylesters.

Zuerst wurde die Reduktion in Aether mit Hilfe eines Soxhletextraktors durchgeführt, wobei man sehr wenig Lithium-freie Substanz, Smp. 72 - 74° erhielt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ergab weisse, schwefelfreie, aber Lithium-haltige Kristalle. Es wurde erfolglos versucht, das Lithium in einer Kationenaustauschsäule mit Resin I RC-50 zu entfernen (93). Wir haben die Reduktion dann in folgender Weise durchgeführt: Zu einer Lösung von 20 g 1,2-Monoaceton-3,5,6-D-glucose-tritosylester in 150 ml getrocknetem Tetrahydrofuran wurden 10 g gepulvertes Lithiumaluminiumhydrid gegeben und das Gemisch 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Nach 24 und nach 48 Std. haben wir je noch 1 1/2 g Lithiumaluminiumhydrid hinzugefügt. Hierauf hat man das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid unter Kühlung durch Zugabe von etwas Essigester zersetzt, kaltes Wasser hinzugegeben, den entstandenen Niederschlag abgenutscht und mehrmals mit Aether ausgekocht. Diese Aetherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Syrupkonsistenz abdestilliert. Das vom erwähnten Niederschlag abgetrennte Filtrat haben wir im Vakuum bis zur Syrupkonsistenz abdestilliert, mehrmals mit Petroläther extrahiert, die vereinigten Petrolätherlösungen sehr stark eingengt und in den Eisschrank gestellt. Hierbei bildeten sich weisse Kristalle, an denen auch nach dem Umlösen noch Oel haftete. Diese Kristalle wurden im Hochvakuum bei 95 - 97° zum grössten Teil von dem Oel abdestilliert und dann mehrmals aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 1,6 g einer Substanz, deren Analyse auf die Formel $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$ stimmte.



Ber. C 57,44 H 8,51 aktiver H 0,532 %

Gef. " 56,92 " 8,52 " " 0,625 %

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{-0,45 \times 10}{1 \times 0,2003} = -22,49^{\circ} \quad (\text{in } \text{CH}_3\text{OH}).$$

Diese Substanz wurde zwecks Oxydation mit der jeweils benötigten Menge 0,1 m Perjodsäurelösung, hergestellt durch Auflösen von 2 - 3 g fein pulverisiertem Kaliumperjodat in 30 ml 1 n Schwefelsäure und Verdünnen auf 100 ml, anderthalb Stunden stehen gelassen (94), worauf der gebildete Formaldehyd durch Wasserdampf bei vermindertem Druck in eine mit Eis gekühlte Vorlage übergetrieben wurde (95). Zu dem mit einigen Tropfen Natronlauge schwach alkalisch gemachten Destillat gab man eine siedende Alkohollösung, welche einen, der 20fachen Menge des zu erwartenden Formaldehyds entsprechenden Ueberschuss von Dimedon (Dimethyl-dihydro-resorcin) enthält. Man liess dieses Gemisch 1 Stunde bei Zimmertemperatur zur vollständigen Kondensation stehen, fällte das Kondensationsprodukt (Formal-Dimedon, Smp. 189° (96)) durch Ansäuern mit Essigsäure, filtrierte nach 2 Stunden den weissen, flockigen Niederschlag durch ein tariertes Tiegelfilter, wusch diesen mit kaltem Wasser und trocknete ihn bis zur Gewichtskonstanz. Durch Multiplikation des Gewichtes des Niederschlages mit 0,10274 erhielt man das Gewicht des Formaldehyds. Die Ergebnisse dieser Oxydation stimmten nicht überein.

Die Bertrand'sche Titration zur Bestimmung von reduzierendem Zucker wurde auch mit unserer Substanz durchgeführt (97). Man hat gewogene Mengen mit vier Tropfen 0,5 n Schwefelsäure über Nacht bei Zimmertemperatur hydrolysiert. Die Hydrolyse wurde auch mit 1 ml 0,5 n Salzsäure bei 90° in zwei Stunden durchgeführt. Die hydrolysierten Lösungen haben wir mit Natriumcarbonat neutralisiert und nach der Bertrand'schen Methode den reduzierenden Zucker bestimmt. Ergebnisse: Aus 10,3 mg, 6 mg; aus 15,1 mg, 8 mg; aus 15,4 mg, 9 mg.

Hydrolyse zur D-Chinovose.

0,3798 g der Substanz wurden mit 5 ml 0,5 n Schwefelsäure bei Zimmertemperatur 48 Stunden zwecks Hydrolyse stehen gelassen, dann vorsichtig mit Bariumhydroxyd neutralisiert, der Bariumsulfatniederschlag abfiltriert und die neutrale Lösung unter Vakuum zur Trockne eingedampft. Nach langem Stehen kristallisierte der Rückstand aus Essigester. Ausbeute 5,62 mg D-Chinovose, Smp. $139 - 141^{\circ}$. Die geringen Ausbeuten lassen darauf schliessen, dass die D-Chinovose als ein Nebenprodukt entstand.

$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_5$	Ber.	C	43,90	H	7,32 %.
	Gef.	"	43,81	"	7,22 %.

Die Rückstände der Hochvakuumdestillation (siehe Seite 28) zeigten nach wochenlangem Stehen bei Zimmertemperatur grosse weisse Kristalle, welche wir durch eine Glasnutsche filtrierten, mit Petroläther wuschen und aus Aether-Petroläther umkristallisierten. Die reine Substanz reduzierte Fehling'sche Lösung nicht. 20 mg der Substanz wurden in 5 ml 15%iger Schwefelsäure gelöst und während einer Stunde bei 90° hydrolysiert. Die Lösung wurde dann in eine eisgekühlte Vorlage überdestilliert und mit p-Nitrophenyl-hydrazin auf Aceton geprüft. Es bildeten sich gelbe Kristalle vom Smp. 149°, welcher mit dem Schmelzpunkt des p-Nitrophenyl-hydrazons von reinem Aceton übereinstimmt.

Ausbeute der reinen Substanz 0,1 g 1,2-Monoaceton-D-chinovose-3-tosylester, Smp. 125 - 127°.

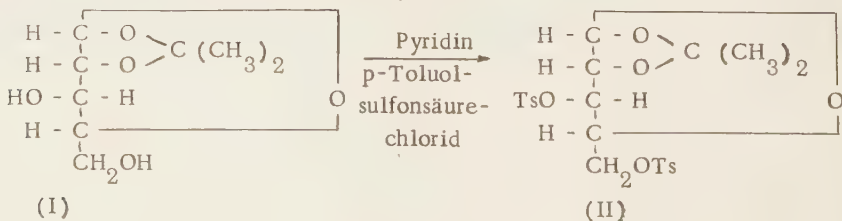
$C_{16}H_{22}O_7S$	Ber.	C 53,63	H 6,15	S 8,94 %.
	Gef.	" 53,89	" 6,10	" 8,19 %.

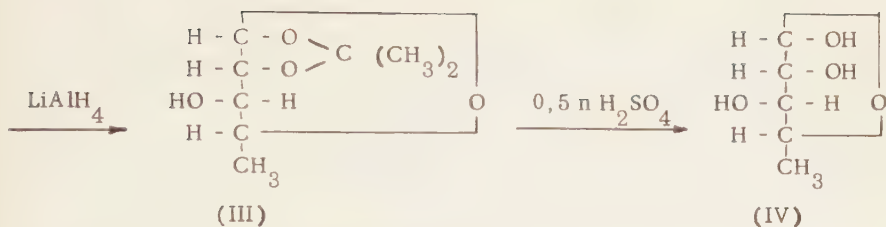
Bei der Wiederholung des Reduktionsversuches mit längeren Reaktionszeiten ist es gelungen, die Reduktion des 1,2-Monoaceton-D-glucose-3,5,6-tritosylesters ohne Bildung dieses Produktes durchzuführen.

III) SYNTHESE DER D-XYLOMETHYLOSE (98).

D-Xylomethylose wurde von Levene und Compton (99) vor längerer Zeit aus 1,2-Aceton-D-xylose über deren 5-Tosylester und das entsprechende 5-Jodderivat dargestellt; die Verseifung der Acetonverbindung ergab die D-Xylomethylose.

Die Herstellung von 1,2-Monoaceton-D-Xylomethylose und D-Xylomethylose lässt sich nun dadurch vereinfachen, dass man aus der 1,2-Monoaceton-D-xylose (I) den 1,2-Aceton-D-xylose-3,5-ditosylester (II) herstellt und diesen mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Hierbei entsteht direkt 1,2-Aceton-D-xylomethylose (III). Der Tosylrest, welcher die primäre -OH Gruppe des Zuckers verestert, wird somit reaktiv, derjenige, der am sekundären Hydroxyl hafter, hydrogenolytisch entfernt. Ähnliche Beobachtungen sind schon früher gemacht worden (30). Die 1,2-Aceton-D-xylomethylose wurde mittels 0,5 n Schwefelsäure zur D-Xylomethylose (IV) hydrolysiert.





Herstellung der 1,2-Monoaceton-D-xylose.

Die 1,2-Monoaceton-D-xylose wurde nach dem Verfahren von Levene und Raymond (100, 101) hergestellt.

Herstellung der 1,2-Monoaceton-3,5-di-toluol-sulfonyl-D-xylose.

4 g 1,2-Monoaceton-D-xylose wurden in 100 ml über Bariurnoxyd destilliertem Pyridin gelöst, 8,06 g gepulvertes p-Toluolsulfonsäurechlorid zugesetzt und die Lösung 1 Std. im Eisbad und hierauf über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dann gab man zu dem Reaktionsgemisch 1 ml Wasser, liess 1/2 Stunde stehen, fügte weitere 100 ml kaltes Wasser hinzu und extrahierte mehrmals mit Chloroform, im ganzen mit 300 ml. Diese Chloroformlösung wurde dreimal mit verdünnter Schwefelsäure, hierauf zweimal mit kaltem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der zurückgebliebene sirupöse Rückstand unter Zusatz von Adsorptionskohle aus abs. Äthylalkohol umkristallisiert. Wir erhielten 3,3 g 1,2-Monoaceton-3,5-ditosyl-D-xylose vom Smp. 91 - 92°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{S}_2$	Ber.	C	52,02	H	5,22	S	12,85 %.
	Gef.	"	52,05	"	5,51	"	12,81 %.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-1,234 \times 14,2768}{1 \times 1,489 \times 0,3113} = -37,91^\circ \text{ (Chloroform)}.$$

Herstellung der 1,2-Monoaceton-D-xylomethylose.

Zu einer Lösung von 6,5 g 1,2-Monoaceton-3,5-ditosyl-D-xylose in 100 ml trockenem Äther wurden 5 g gepulvertes Lithiumaluminiumhydrid gegeben und das Gemisch 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Nach 24 und nach 48 Stunden haben wir je noch 1 g Lithiumaluminiumhydrid hinzugefügt. Hierauf hat man das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid unter Kühlung durch Zugabe von etwas Essigester zersetzt, kaltes Wasser hinzugegeben, den entstandenen Niederschlag abgenutscht und mehrmals mit Petroläther ausgekocht. Ausserdem wurde die wässrige Schicht mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen

haben wir mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert, den Rückstand mehrmals mit Petroläther ausgekocht, die Petrolätherlösungen sehr stark eingengt und in den Eisschrank gestellt. Hierbei kristallisierten 0,8 g 1,2-Monoaceton-D-xylomethylose aus. Das Produkt schmolz nach weiteren 2 Umkristallisationen aus einem Gemisch von Aether und Petroläther bei 68 - 70°. Lit. Smp. 69 - 70° (102).

$C_8H_{14}O_4$	Ber.	C	55,17	H	8,10 %.
	Gef.	"	55,15	"	8,10 %.

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{-0,380 \times 10}{1 \times 0,20023} = -18,92^\circ \quad (\text{in } CH_3OH).$$

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{-0,41 \times 10}{1 \times 0,20124} = -20,39 \quad (\text{in } H_2O).$$

Levene und Compton (102) fanden in Wasser die spez. Drehung $-21,0^\circ$.

Hydrolyse zur D-Xylomethylose.

95 mg 1,2-Monoaceton-D-xylomethylose wurden in 2 ml 0,5 n Schwefelsäure aufgelöst und durch 48-stündiges Aufbewahren bei Zimmertemperatur und 3-stündiges Erwärmen auf 40° hydrolysiert. Diese Lösung verwendeten wir zur Herstellung des p-Brom-phenylhydrazons der D-Xylomethylose, entsprechend der Vorschrift von Levene und Compton (103, 104).

Eine filtrierte Lösung von 150 mg p-Brom-phenylhydrazin in 1 ml Wasser und fünf Tropfen Eisessig wurden zur hydrolysierten Lösung gegeben und das Ganze eine Stunde auf 60° gehalten. Die nach einer halben Stunde gebildeten gelben Kristalle wurden aus absolutem Alkohol mit einigen Tropfen Wasser umkristallisiert, filtriert, unter Vakuum bei 40° getrocknet. Die Kristalle des p-Brom-phenylhydrazons der D-Xylomethylose hatten den von den genannten Autoren bereits festgestellten Smp. von 69 - 70°.

LITERATURVERZEICHNIS

Die Literatur wurde bis Ende 1953 berücksichtigt.

- 1) A.E. Finholt, A.C. Bond jr., H.I. Schlesinger, J.Am.Chem.Soc. 69 1199 (1947).
- 2) E. Wiberg et al. Angew. Chem. 62 448 (1950).
- 3) H.R. Hoekstra, J.J. Katz, J.Am.Chem.Soc. 71 2488 (1949).
- 4) D.T. Hurd, J.org.Chem. 13 711 (1948).
- 5) G. Wittig, Angew.Chem. 62 233 (1950).
- 6) H.I. Schlesinger, H.C. Brown US Pat. 2 494 968.
- 7) S.W. Chaikin, W.G. Brown, J.Am.Chem.Soc. 71 122 (1949).
- 8) R.F. Nystrom, S.W. Chaikin, W.G. Brown, J.Am.Chem.Soc. 71 3245 (1949).
- 9) V.H. Dibeler, J.Res.Nat.Bur.Stand. 44 363 (1950).
- 10) E.L. Eliel, J.Am.Chem.Soc. 71 3970 (1949).
- 11) E.R. Alexander, J.Am.Chem.Soc. 72 3796 (1950).
- 12) G. Wittig, Angew. Chem. 62 233 (1950).
- 13) J. Mahé, J. Rollet, A. Willemart, Bull.Soc.Chim.France (5) 16 481 (1949).
- 14) E. Wiberg, R. Bauer, M. Schmidt, R. Uson, Z. Naturforschung 6 b 393 (1951).
- 15) E. Wiberg, R. Bauer, M. Schmidt, R. Uson, Z. Naturforschung 6 b 17 (1951).
- 16) E. Wiberg, M. Schmidt, Z. Naturforschung 7 b 59 (1952).
- 17) T.R.P. Gibb jr. Metal Hydrides Inc. US Pat. 2 468 260.
- 18) U. Solms, Chimia 5 (2) 25 (1951).
- 19) H.E. Zangg, W.M. Lauer, Anal. Chem. 20 1026 (1948).
- 20) F.A. Hochstein, J.Am.Chem.Soc. 71 305 (1949).
- 21) J.A. Krynetsky, J.E. Johnson, H.W. Carhart, J.Am.Chem.Soc. 70 486 (1948).
- 22) A.W. Johnson, Sci.Progr. 37 512 (1949).
- 23) F. Bohlmann, Pharmazie 5 306 (1950).
- 24) A.W. Johnson, Annu. Rep.Chem.Soc. 46 140 (1949).
- 25) W.G. Brown, Org. Reactions 6 469 (1951).
- 26) A.J. Krajceman, Manuf.Chem.Pharm.fine Chem.Tr.J. 22 147 (1951).

- 27) J.W. Roginskaja, Fortschr. Chem. 21 3 (1951).
- 28) G. Carrière, Chem. Pharm. Tecknick 161 (1951).
- 29) Rudinger, Ferles, Provita, Chemické Listy 45 309 (1951).
- 30) H. Schmid, P. Karrer, Helv.chim.acta 32 1371 (1949).
- 31) Chem. Zbl. 1950 (I) 2357.
- 32) Chem. Zbl. 1950 (II) 2902.
- 33) J. Strating, H.J. Backer, Rec.Trav.Chim. Pays Bas 69 638-48 (1950).
- 34) G.W. Kenner, M.A. Murray, J.Chem.Soc. 1949 178.
- 35) G.W. Kenner, M.A. Murray, J.Chem.Soc. 1950 406.
- 36) F. Weygand, G. Eberhardt, H. Linden, F. Schäfer, I. Eigen, Angew. Chemie 65 525 (1953).
- 37) H.R. Bolliger, P. Ulrich, Helv.chim.acta 35 93-8 (1952).
- 38) H.R. Bolliger, M. Thürkaut, Helv.chim.acta 35 1426 (1952).
- 39) L.W. Trevoy, W.G. Brown, J.Am.Chem.Soc. 71 1675 (1949).
- 40) N.L. Paddock, Nature 167 1070 (1951).
- 41) N.L. Paddock, Chem. and Industry 1953 63.
- 42) R.F. Nystrom, W.G. Brown, J.Am.Chem.Soc. 70 3738 (1948).
- 43) R.T. Gilsdorf, F.F. Nord, J.Am.Chem.Soc. 74 1837 (1952).
- 44) R.T. Gilsdorf, F.F. Nord, J.Am.Chem.Soc. 72 4327 (1950).
- 45) F.G. Bordwell, W.H. McKellin, J.Am.Chem.Soc. 73 2251 (1951).
- 46) D.J. Cram, Chem.Eng.News 28 3328 (1950).
- 47) M.W. Cronyn, J.Am.Chem.Soc. 74 1225 (1952).
- 48) H.L. Goering, C. Serres jr. J.Am.Chem.Soc. 74 5908 (1952).
- 49) D.J. Cram, J.Am.Chem.Soc. 74 2152 (1952).
- D.J. Cram, R. Davis, J.Am.Chem.Soc. 71 3871 (1949).
- 50) D.J. Cram, J.Am.Chem.Soc. 74 2129 (1952).
- 51) D.J. Cram, J.Am.Chem.Soc. 74 2149 (1952).
- 52) Hückel, Ann. 543 191 (1940).
- 53) C.K. Ingold, J. Chem.Soc. 1948 2117.
- 54) C.K. Ingold, J.Am.Chem.Soc. 69, 338 (1947).
- 55) D.J. Cram, F.A. Abd Elhafez, H. Weingartner, J.Am.Chem.Soc. 75 2293 (1953).
- 56) F. Hawthorne, D.J. Cram, J.Am.Chem.Soc. 74 5859 (1952).
- 57) P. Karrer, K. Ehrhardt, Helv.chim.acta 34 2202 (1951).
- 58) P. Karrer, P. Dinkel, Helv.chim.acta 36, 122 (1953).
- 59) K. Mislow, J.Am.Chem.Soc. 73 3954 (1951).
- 60) A.C. Cope, D.F. Rugen, J.Am.Chem.Soc. 75 3215 (1953).
- 61) L.N. Owens, P.A. Robins, J. Chem.Soc. 1949 326.
- 62) S. Siegel, J.Am.Chem.Soc. 75 1317 (1953).
- 63) D. S. Noyce, R.J. Nagle, J.Am.Chem.Soc. 75 127 (1953).

- 64) W. Gruber, G. Proske, Monatsh. 81 1024 (1950).
- 65) H.R. Bolliger, T. Reichstein, Helv.chim.acta 36 302 (1953).
- 66) P. Karrer, H. Asmis, K.N. Sareen, R. Schwyzer, Helv.chim. acta 34 1022 (1951).
- 67) H. Schmid, K. Kägi, Helv.chim.acta 33 1582 (1950).
- 68) D.D. Evans, C.W. Shoppee, J. Chem.Soc. 1953 540.
- 69) H. Schmid, K. Kägi, Helv.chim.acta 35 2194 (1952).
- 70) C.W. Shoppee, Bull. Soc.Chim.France 1951 120 c.
- 71) P. Karrer, H. Asmis, Helv.chim.acta 35 1926 (1952)
- 72) A. Ebnöther, T.M. Meijer, H. Schmid, Helv.chim.acta 35 910 (1952).
- 73) P. Karrer, G. Widmark, Helv.chim.acta 34 34 (1951).
- 74) H. Rapoport, R.M. Bonner, J.Am.Chem.Soc. 73 2872 (1951).
- 75) P. Karrer, R. Seamann, Helv.chim.acta 36 605 (1953).
- 76) T.D. Perrine, L.F. Small, J. Org.Chem. 17 1540 (1952).
- 77) P. Karrer, St. Mainoni, Helv.chim.acta 36 127 (1953).
- 78) P. Karrer, R. Seamann, Helv.chim.acta 35 (1952) 1932.
- 79) R.C. Elderfield, A.P. Gray, J. Org. Chem. 16 522 (1951).
- 80) K. Banholzer, T.W. Campbell, H. Schmid, Helv.chim.acta 35 1577 (1952).
- 81) F.L. Weisenborn, D. Burn, J.Am.Chem.Soc. 75 259 (1953).
- 82) A. Eschenmoser, A. Frey, Helv.chim.acta 35 1660 (1952).
- 83) P. Karrer, A. Boettcher, Helv.chim.acta 36 570 (1953).
- 84) P. Brigl, H. Grüner, B. 65 1428 (1932).
- 85) L. Zervas, P. Sessler, B. 66 1326 (1933).
- 86) E. Fischer, K. Zack, B. 45 3769 (1912).
- 87) L.v.Vargha, B. 66 706 (1933).
- 88) K. Freudenberg, K. Raschig, B. 62 375 (1929).
- 89) Votocek, B. 43 481 (1911).
- 90) C.L. Mehlretter, B.H. Alexander, R.L. Mellies, C.E. Rist, J.Am.Chem. Soc. 73 2424 (1951).
- 91) K. Freudenberg, W. Dürr, H.v.Hochstetter, B. 65 1735 (1928)
- 92) K. Freudenberg, K. Smeykal, B. 59 107 (1926).
- 93) G. Dinkel, K. Titzmann Ang. Chem. 63 450 (1951).
- 94) P. Karrer, K. Pfaehler, Helv.chim.acta 17 363 (1934).
- 95) R. Criegee, Ann. 495 211 (1932).
- 96) D. Vorländer, Z.anal. Chem. 77 241 (1929).
- 97) Bertho-Grassmann, Biochemische Reaktionen, S. 71 - 3.
- 98) P. Karrer, A. Boettcher, Helv.chim.acta 36 837 (1953).
- 99) P.A. Levene, J. Compton, J. Biol.Chem. 111 325 (1935).

- 100) P.A. Levene, A.L. Raymond, J.Biol.Chem. 102 317 (1933).
- 101) O. Svanberg, K. Sjöberg, B. 56 863 (1923).
- 102) P.A. Levene, J. Compton, J. Biol. Chem. 111 328 (1935).
- 103) P.A. Levene, J. Compton, J.Biol. Chem. 111 331 (1935).
- 104) P.A. Levene, J. Compton, Science 81 156 (1935).
- 105) P.A. Levene, J. Compton, J. Biol. Chem. 112, 775 (1936).

CURRICULUM VITAE

Ich wurde am 4. Oktober 1928 in Cincinnati, Ohio geboren und bin Bürger der USA. Dort besuchte ich 1934 - 1942 die Clifton Public School und anschliessend 1942 - 1945 die Hughes High School. Hierauf studierte ich an der University of Cincinnati, die ich mit dem Bachelor of Science verliess. 1948 - 1950 setzte ich mein Studium für den Master of Science am Institutum Divi Thomae fort. Im Herbst 1950 kam ich nach Zürich, um unter Herrn Prof. Dr. Paul Karrer zu doktorieren.

Das Examen in dem Nebenfach (Zoologie) legte ich bei Herrn Prof. Dr. Hadorn und den ersten Teil des Schlussexamens (Physikalische Chemie) bei Herrn Prof. Dr. Klaus Clusius ab.

